

氏 名	松 下 良
生 年 月 日	
本 籍	石川県
学 位 の 種 類	博士 (薬学)
学 位 記 番 号	博乙第 112 号
学位授与の日付	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	論文博士 (学位規則第 4 条第 2 項)
学位授与の題目	病態時における薬物体内動態変動因子の基礎的解析と臨床応用 (Basic Pharmacokinetic Analyses of Interindividual Differences in Disease States and their Application to Clinical Field)
論文審査委員	(主査) 辻 彰
	(副査) 五味 保 男, 市 村 藤 雄 玉 井 郁 巳, 中 島 恵 美

## 学位論文要旨

**Abstract** The purpose of this study is to make clear the factors (aging, hepatic function, renal function) to cause interindividual variability of pharmacokinetic parameters and apply these factors thus verified to clinical field. First, the population pharmacokinetic parameters of tobramycin were estimated in newborn infants, children and obese children. The results were successfully applied prospectively to forecast tobramycin concentrations in newborn infants by the Bayesian method.

Second, a systemic approach to individualizing the phenytoin dose based on one-point serum concentration at steady-state was established on recently reported population pharmacokinetic parameters. The usefulness of the present systemic approach in clinical practice was retrospectively confirmed.

Furthermore, experimental diabetes mellitus was induced in rats by injecting streptozotocin for the purpose of surveying changes in the pharmacokinetics after intravenous administration of cefoperazone. Change in total clearance of cefoperazone is mainly caused by an increase in biliary excretory and renal clearances. Many patients of diabetes mellitus fall into renal impairment requiring dialysis. To quantitatively describe the peritoneal transport of drugs without any approximation for the changes in dialysate volume and osmolality, a kinetic model based on the hydrodynamic pore theory of transcapillary exchange was proposed. To further validate the present model, the concentration-time profile of cefazolin in the dialysate after intravenous administration in a patient with end-stage renal failure was successfully predicted using the apparent peritoneal clearance ( $P_d$ ) of unbound drug extrapolated from those of the experimental animals. There was a good correlation between the  $P_d$  values in rats and the partition coefficients for acidic drugs such as barbiturates and quinolonecarboxylic acids. This relationship can be useful to predict the peritoneal pharmacokinetics of acidic drugs.

薬物治療モニタリング (TDM) によって、患者個々に適切な投与量と投与時間を設定するためには、個体・病態に応じて変動する体内動態パラメータを明らかにし、その変動因子を的確に捉えることが必要である。しかし、患者への採血回数には制限もあり、患者の投与設計を行う上での基本的な薬物動態の情報を十分に得ることは容易でない。この問題を解決するには population pharmacokinetics による解析法が有用である。しかし、本手法を用いて解析できるのは既知の変動因子(体重、年齢、性別等)であり、動物実験等による機構論に根ざした変動因子発見とメカニズムの解明も、また必須である。そこで本研究では、第1に臨床データを用い、population pharmacokinetics 解析を行う。第2に動物実験を主とした基礎解析を行う。その両解析により分布容積 (Vd) とクリアランス (CL) についての個体間の変動因子を明らかにし、その予測方法の確立と妥当性を検討することを目的とした。すなわち Vd については体重および細胞外液量について、CL については、血清蛋白非結合形分率 (fp)、肝代謝能および腎機能等の影響因子に注目し、それらの変動に大きく影響する加齢時、肝機能変化時、腎機能変化時に分けて検討を行った。

#### 加齢に伴う分布容積とクリアランスの変動

新生児、小児、肥満小児の Vd の変動因子として細胞外液量が挙げられる。そこで、主に細胞外液に分布するアミノ配糖体抗生物質のうち tobramycin について、population pharmacokinetics の手法を用い新生児、小児、肥満小児にわたる Vd と CL の母集団パラメータの算出を行った。用いた母集団の特徴は、体重が1.4から 63.0kg までの腎機能の正常な患者25名である。また、新生児、小児、肥満小児と広範囲な年齢層にわたる場合でも、Vd と CL が患児の体重のべき乗に比例するとしたモデルを利用すれば、新生児と小児の集団を層別した場合と同等の推定精度が得られる事を示した。この事から新生児と小児の境界領域の患児の場合でも特別に考慮することなく個別パラメータを求めることが出来ることが期待できる。本母集団パラメータの臨床での投与設計への応用性を検証した。その結果、本母集団パラメータを用いたベジアン法により患児の1点の血清中 tobramycin 濃度データと体重情報のみより、新生児の個別投与設計を行い繰り返し投与5回までは充分実用可能であることを明らかにした。

#### 肝機能変化に伴う血清中薬物濃度の変動

てんかんの治療薬である phenytoin の肝機能変化に伴う代謝パラメータ (最大代謝速度:  $V_{max}$ , ミカエリス定数:  $K_m$ ) の変動についてラットを用いて検討した。8および50週齢ラットで比較すると加齢により1回静注後の血清中 phenytoin 濃度の減衰が遅延したが fp については差が見られなかった。非線形代謝過程を含む 2-compartment model を用いた解析により  $V_{max}$ ,  $K_m$  を算出した。その結果加齢により central compartment の Vd ( $V_c$ ) が減少することがわかった。Phenytoin の代謝能の変化に与える影響因子を明らかにするために、肝部分切除モデルラットにおいて肝再生後の血清中 phenytoin 濃度推移を虚偽手術群と比較したところ、肝部分切除ラット群については消失に顕著な個体差が見られた。この  $V_{max}$  の個体差はラット個々の肝 cytochrome P-450 量と良く相関し、phenytoin の代謝能の指標になることが示唆された。

この成果に基づいて、臨床での患者の代謝パラメータ ( $V_{max}$ ,  $K_m$ ) の個別推定法を Ludden らの方法を改変して考案した。Ludden らの方法では、少なくとも2点以上の定常状態における血清中 phenytoin 濃度データが必要である。しかし phenytoin の半減期が長いため、この条件を満たすまでに数週間投与設計ができない空白期間が生ずる問題点がある。そこで著者は、既存の母集団パラメータに  $V_{max}$  または  $K_m$  を固定して、他方の個別パラメータを求めることにより定常状態の1点の血清中濃度から次の血清中濃度を予測する方法を新たに考案した。本方法は、その適応できる範囲を設定したことが新たなる特徴である。また、臨床への応用性も考え手順をグラフ化した。この事により、定常状態の血清濃度データ1点をプロットしただけで、その患者の体内動態の特徴がわかるようにし

た点も特徴の一つである。35名の患者データにより retrospective な解析をおこなったところ本方法の予測精度は、ベジアン法に匹敵するものであった。

### 腎機能変化に伴うクリアランスの変動

糖尿病は薬物の体内動態に様々な影響を及ぼす。そこでラットに streptozotocin を投与して作製した糖尿病モデルに対して薬物の体内動態変動因子解析を行った。その結果、糖尿病群でセファロsporin系抗生物質の cefoperazone, cephadrine とともに MRT の短縮, 全身クリアランスの亢進が見られた。この原因は、胆汁排泄型である cefoperazone 場合は、胆汁排泄クリアランスと腎クリアランスの増加によると考えられた。一方、腎排泄型の cephadrine の場合は、腎排泄クリアランスの増加によると考えられた。

Insulin 依存性糖尿病の約半数が慢性腎不全で死亡する。この末期腎不全患者の治療法として腹膜透析法がある。腹腔内に投与された薬物の薬効が有効かつ安全に発揮されるためには、腹腔内の薬物挙動および血液中への薬物移行を定量的に明らかにすることは重要である。そこで著者は、透析治療上重要な因子である水分の除去効率も同時に解析できる薬物の腹膜透過解析モデルをラットを用いて新たに確立した。本モデルでは、総腹膜透過クリアランス ( $CL_d$ ) は、

$$CL_d = \left\{ J_v(1 - \sigma_d)(C_d^b + f_p C_d^s)/2 + P_d \Delta C_d \right\} / C_d^b \quad (1)$$

で表される。

$C_d^b > f_p C_d^s$  の場合、式 (1) は (2) に簡略化される。

$$CL_d = J_v(1 - \sigma_d)/2 + P_d \quad (2)$$

ただし、 $J_v$  は水の体積流、 $\sigma_d$  は薬物の反発係数、 $C_d^b$  と  $C_d^s$  は、透析液中および血清中の薬物濃度を、 $P_d$  と  $\Delta C_d$  は、薬物の腹膜透過クリアランス (ml/min) と薬物の透析液と血清中遊離形濃度差 ( $C_d^b - f_p C_d^s$ ) を示す。

本モデルの確立にあたっては、モデル薬物としてラット小腸において solvent drag 効果が報告されている benzoic acid と sulfisoxazole を用いた。その結果、benzoic acid および sulfisoxazole の  $\sigma_d$  は、0.0699, 0.991 であった。従って、sulfisoxazole のほうが benzoic acid より腹膜で反発されやすいことがわかった。一方 diffusion による寄与を示す  $P_d$  は、それぞれ 1.71, 0.215 ml/min であった。以上の結果より、benzoic acid の腹膜透過性は、sulfisoxazole に比べ高いことがわかった。また benzoic acid の腹膜透過性への solvent drag 効果の寄与については、 $\sigma_d$  が小さく solvent drag 効果が寄与する可能性が示唆されたが、式 (2) の右辺第一項の  $J_v$  は本実験条件下では第二項の  $P_d$  に比べ小さく benzoic acid の  $CL_d$  に占める割合は少ないことがわかった。一方 sulfisoxazole については、 $\sigma_d$  が小さく、solvent drag 効果の寄与はほとんど無いと結論づけられた。次に、本モデルが  $f_p$  の変動を十分記述できるかをラットにおける  $\sigma_d$ ,  $P_d$  を新たに求めることにより検討した。検討に用いた薬物は、0.08 から 0.66 まで異なる  $f_p$  を持つ 6 種類のセファロsporin系抗生物質 (cefatrizine, cefazolin, cefpiramide, ceftazidime, ceftriaxone, cephaloridine) である。その結果、非結合形の薬物のみが腹膜を透過するとした本モデルで、透析液体積、透析液浸透圧、透析液中薬物濃度推移を十分説明できることがわかった。得られた  $P_d$  は、0.09–0.3 ml/min、 $\sigma_d$  は、cephaloridine 以外では 0.7 以上と、sulfisoxazole と同様な腹膜透過の特徴を有することが推測された。

次に、 $P_d$  の実体をより明らかにするために、腸管膜毛細血管の血流速度 ( $Q$ ) の影響を検討した。まず、脂溶性の異なる 6 種類のバルビツール酸系薬剤 (barbital, metharital, phenobarbital, pentobarbital, thiopental, thiamylal) の  $P_d$  を算出した。その値から臓器クリアランス理論より導いた固有腹膜透過クリアランス ( $P_{am}$ ) を算出した。 $Q$  は、 $^3\text{H}_2\text{O}$  の  $P_d$  を実測することにより新たに得た 2.38 ml/min を用いた。その結果 thiopental, thiamylal については、血流に対する依存性が高いことが

わかった。また、バルビツール酸系薬物等の脂溶性と  $P_d$  が指数相関関係にあることを見出した。この指数関係式より、薬物の腹膜透過性を、薬物の物理化学的性質により推定できる可能性が示唆された。しかし、benzoic acid の  $P_d$  を同様に算出すると、脂溶性分配から予測される  $P_d$  よりも大きな値を得た。また、benzoic acid については、 $P_d$  に用量依存性が認められた。この事は benzoic acid については脂溶性分配だけでは説明できない別の腹膜透過機構が関与している可能性を示唆している。今後この機構を解明していくことにより、より透析効率を上げる手法が確立できるかもしれない。以上の結果を踏まえアニマルスケールアップの手法を用いてマウス、ラット、家兎の動物実験で得られた cefazolin の  $P_d$  を腎不全患者へ外挿し(図1)、慢性腎不全患者個人の  $P_d$  を推定した。推定した  $P_d$  により患者の透析液中 cefazolin 濃度はよく予測されており、 $P_d$  が臨床的にも有用であることがわかった。(図2)。

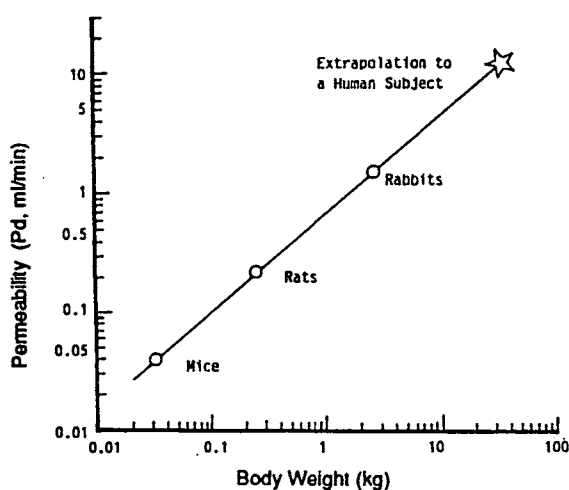


図1 The relationship between the peritoneal capillary membrane permeabilities of cefazolin ( $P_d$ ) and the body weights of mice, rats and rabbits. The line was generated from  $P_d = 0.687 \times (\text{body weight})^{0.828}$ . The value found by extrapolating the line to a 34-kg body weight patient is marked (☆).

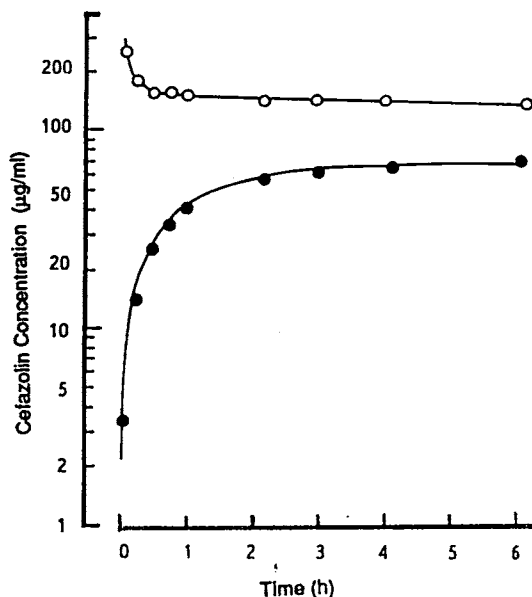


図2 Serum (○) and dialysate (●) concentration-time profiles after an intravenous dose (1 g) of cefazolin to a patient (female, 75 years old, 34-kg) with end-stage renal failure. Serum concentration data was analyzed by using a biexponential equation. The line for the dialysate concentration shows the prediction curve using  $P_d$  estimated in Figure 1.

以上、本研究により数種の薬物について  $V_d$  および  $CL$  の変動因子を明らかにし、その臨床応用性を一部については明らかにした。また、その結果をふまえて患者の個別投与設計法を確立した。

## 学位論文の審査結果の要旨

当該論文に対して、平成7年12月4日の口頭発表における質疑応答の結果を踏まえて、その後の審査委員会において各委員から意見が述べられ、協議の結果、次の通り判定した。

患者個々に対して有効かつ安全な薬物投与設計を行うことは重要なことであるが、未だ一般的方法是確立されていない。そこで本研究は、個体・病態に応じて変動する薬物体内動態決定パラメータとしての薬物分布容積( $V_d$ )とクリアランス( $CL$ )の予測法を確立して、個々の患者の薬物投与設計に適用することを目指したものである。本研究では、適切な病態モデルを作成して得た基礎的研究知見また

は患者個々のデータの解析を基に、以下に示す結果を得た。

①腎毒性や聴機能障害などで投与設計の難しいアミノグリコシド系抗生物質について、トブラマイシンの新生児、小児、肥満児のVdとCLの個体変動を患児の体重を指標として予測精度に優れたpopulation pharmacokinetic手法を確立し、この予測法がトブラマイシン治療に有用であることを実証した。

②体内動態の非線形性が肝代謝機能変動に基づくフェニトインについて、肝部分切除ラットを用いて、その動態の個体変動が肝代謝最大速度Vmaxの変動で説明され、これが肝P-450含量と良く相関することを認めた。これらの結果を基に、患者における血清中フェニトイン濃度を精度良く予測する簡便なグラフ法を確立し、その臨床上の有用性を実証した。

③糖尿病が薬物動態に様々な影響を及ぼすことから、ストレプトゾトシン処理によって誘発した糖尿病ラットにおける薬物クリアランス変動を検討した。尿中排泄型のセフラジンと胆汁中排泄型のセフォペラゾンのいずれにおいても、糖尿病ラットで腎クリアランス及び胆汁排泄クリアランスの亢進が認められた。この結果より、糖尿病患者では投与量を適切に調節する必要があることが分かった。

④腎不全患者に施行される腹膜透析中の薬物動態変動を予測するため、ラット腹膜透析ラットを用いて、種々薬物の動態を速度論的に予測することに成功した。この成果を基に、マウス、ラット、ウサギにおいて実測したデータからヒトへのスケールアップすることによって、患者における抗生物質の投与設計に応用し得た。

以上の研究成果は、臨床における薬物の適正使用に関し多大に寄与すると思われ、博士(薬学)論文に値すると認める。